Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenkranke im Kopfklinikum Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Kley

DER EINFLUSS VON FORMALINDÄMPFEN AUF DIE NASENSCHLEIMHAUT IM TIEREXPERIMENT BEI KURZ- UND MITTELFRISTIGER EXPOSITION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gisela Kutter, geb. Traub,

aus Mellrichstadt

Würzburg, den 3. Juli 1980

Aus der Universitätsklinik und Poliklinik für Hals-,
Nasen- und Ohrenkranke im Kopfklinikum Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. W. Kley

DER EINFLUSS VON FORMALINDÄMPFEN AUF DIE NASENSCHLEIMHAUT IM TIEREXPERIMENT BEI KURZ- UND MITTELFRISTIGER EXPOSITION

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Gisela Kutter, geb. Traub,

aus Mellrichstadt

Würzburg, den 3. Juli 1980

Referent:	Professor Dr. med. Walter Kley
Korreferent:	Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. Wolfram Richter
Dekan:	Professor Dr. med. Karl-Heinrich Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einführung	1
1.1.	Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen (MAK-Werte)	1
1.2.	Formaldehyd als schädigender Stoff - seine chemische Struktur und sein Vorkommen in der Industrie	5
1.3.	Formalinbedingte Schäden außerhalb der Oto-Rhino-Laryngologie - insbesondere in der Dermatologie	6
1.4.	Schädigungen im Bereich der oberen Luftwege und Zielsetzung dieser Arbeit	8
1.5.	Lichtmikroskopische Befunde der gesunden Nasenschleimhaut	12
2.	Eigene Untersuchungen	17
2.1.	Methodik der Untersuchungen	17
2.2.	Die Inhalationskammer (nach JUNG)	19
2.3.	Herstellung und Kontrolle der gewünschten Formaldehydkonzentrationen	22
2.4.	Makro- und mikrotechnische Tierpräparation	26
3.	Ergebnisse der Untersuchungen	29
3.1.	Verhalten der Tiere unter Einwirkung der Noxe	29
3.2.	Lichtmikroskopische Befunde der exponierten Nasenschleimhaut	31
4.	Diskussion der Ergebnisse	35
4.1.	Epithelveränderungen	35
4.2.	Subepitheliale Veränderungen	37
4.3.	Schlußfolgerungen aus den eigenen Ergebnissen	38
5.	Zusammenfassung	43
6.	Bildteil	45
7.	Schrifttum	5o

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543521_0083

1. Einführung

Die moderne Industriegesellschaft hat sich zwangsläufig an den Umstand gewöhnt, daß im Arbeitsprozeß zunehmend Substanzen Verwendung finden, die zu einer gesundheitlichen Gefährdung der gesamten Umwelt, insbesondere aber der im verwendenden Betrieb beschäftigten Arbeitnehmer führen können. Wenn schon die moderne Technologie auf die Verwendung solcher Substanzen nicht völlig verzichten kann, so ist es doch umso mehr Aufgabe der Gesellschaft und damit vorrangig des Staates, Untersuchungen über die Schädlichkeit solcher Substanzen zu veranlassen und zu fördern und gegebenenfalls gesetzliche oder behördliche Maßnahmen zu treffen, um etwaige Schäden möglichst gering zu halten.
Ziel dieser Arbeit soll es sein, die schädigende Wirkung einer dieser Substanzen - des Formaldehyds - auf die Nasenschleimhaut im Hinblick auf mögliche sozialmedizinische Konsequenzen zu untersuchen.

1.1. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen (MAK-Werte)

Bereits seit der Jahrhundertwende gibt es Bemühungen, zum Schutz der Arbeiter "Toleranzwerte für gesundheitsschädliche Stoffe am Arbeitsplatz" (HENSCHLER 1974) zu ermitteln. Es hat Jahrzehnte gedauert, bis solche Erfahrungen am Menschen oder in Tierversuchen systematisiert werden konnten, und so gibt es erst seit 1953 in der Bundesrepublik Deutschland Richtwerte über die zulässigen "Maximalen Arbeitsplatz-Konzentrationen" (MAK-Werte). Eine Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft ist damit betraut, diese Werte jährlich zu überarbeiten und neue aufzustellen. Die Kommission definiert den MAK-Wert als "die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz,

die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich achtstündiger Einwirkung, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit bis zu 45 Stunden im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt". Diese Definition impliziert, daß bei der Festlegung solcher Werte auch starke subjektive Irritationen (unangenehmer Geruch, Augenreiz etc.) - soweit möglich - mitberücksichtigt werden, auch wenn es schwierig ist, gerade bei subjektiven Empfindungen eine Norm zu finden, zumal oft rasche Gewöhnung eintritt. Allergisierende Stoffe und solche, die durch Hautresorption zu Vergiftungen führen können, sind besonders gekennzeichnet.

Die MAK-Werte werden für Gase und Dämpfe in der Regel als cm^3/m^3 (ppm) für eine Temperatur von 2o° C und einen Barometerstand von 76o Torr, bei Schwebstoffen meist in mg/m^3 Luft angegeben (LEITHE 1968).
MAK-Werte sind Richtwerte ohne gesetzliche Verankerung, an denen sich der Arbeitgeber orientieren sollte.

Der MAK-Wert berücksichtigt die kontinuierliche Konfrontation mit einem Schadstoff über Tage, Wochen und Monate in relativ niedrigen Konzentrationen, sagt aber nichts darüber aus, ob sog. Konzentrationsspitzen gesundheitliche Schäden verursachen oder nicht. Dies zu prüfen, bleibt entsprechenden Untersuchungen vorbehalten.

Diesen MAK-Werten "liegt die Philosophie zugrunde, daß nach dem Prinzip einer mathematisch formulierbaren Abhängigkeit der Dosis und der Einwirkungszeit von der toxischen Wirkung im Bereiche sehr kleiner Konzentrationen und sehr langer Einwirkungszeiten eine Zone existiert, die unterschwellig ist, in der also keine schädliche Wirkung mehr auftritt, sondern der Stoff den Organismus quasi still durchläuft" (HENSCHLER 1974).

In die Liste der sog. gesundheitsschädlichen Stoffe am Arbeitsplatz wurde auch der Formaldehyd mit aufgenommen.

Der MAK-Wert für Formaldehyd wurde zunächst auf 5 ppm (entsprechend 6 mg/m³) festgelegt. Spätere Untersuchungen zeigten jedoch, daß diese Konzentrationsschwelle zu hoch angesetzt war. ZAEVA und ULANOVA veröffentlichten 1968 klinische und hygienische Beobachtungen in holzverarbeitenden Unternehmen und Textilfabriken, die mit experimentellen Ergebnissen verbunden waren. Nach ihren Untersuchungen erzeugt eine Konzentration von 5 mg/m³ allgemein toxische und irritierende Wirkungen im oberen Respirationstrakt wie auch allergische Reaktionen und erhöht darüber hinaus die Krankheitsrate unter den Arbeitern. Sie schlugen vor, den MAK-Wert für Formaldehyd auf o,5 mg/m³ zu senken.

Desgleichen untersuchte SGIBNEV 1968 die Wirkung von Formaldehydkonzentrationen zwischen o,3 und 1,o mg/m³ auf einige elementare Funktionen des menschlichen Organismus an Hand von EEG, galvanischen Hautreaktionen, EKG, Atmung und Frequenz des Lidschlages. Bei Konzentrationen unter 1,o mg/m³ registrierte er in der Hälfte der Fälle nur eine Geruchssensation, bei 1,o mg/m³ stellte er bei seinen Probanden schon nach zehn Minuten eine erhöhte Atemfrequenz, Augenzwinkern und EEG-Veränderungen im Sinne einer alpha-Rhythmus-Exaltation fest. SGIBNEV empfahl daraufhin eine Senkung des MAK-Wertes für Formaldehyd auf 1,o mg/m³.

Im Jahre 1971 wurde der MAK-Wert für Formaldehyd auf 1 ppm (entsprechend 1,2 mg/m³) festgelegt (FLICK 1975).

Die Einführung der MAK-Werte ist ein Ansatz, etwaige Schäden zu vermeiden oder zumindest möglichst gering zu halten. Die Erfahrung zeigt aber, daß es nicht an allen Arbeitsplätzen immer möglich ist, die MAK-Werte einzu-

halten. Wo dies nicht möglich ist und wo daher höhere Konzentrationen zu Schäden führen, bedarf es eines umfassenden gesetzlich verankerten Arbeitsschutzes, der überall dort gewährleistet ist, wo der Gesetzgeber eine solche Schädigung als "Berufskrankheit" anerkannt hat.

Unter der Vielzahl aller Krankheiten gibt es einige, die bei Angehörigen bestimmter Berufsgattungen ausschließlich oder doch in besonderem Umfang auftreten, die sog. Berufskrankheiten.
Unter Berufskrankheit versteht man daher eine Krankheit, an der ein Berufsangehöriger im kausalen Zusammenhang mit seiner beruflichen Tätigkeit erkrankt und an der zudem andere Angehörige der gleichen Berufsgattung in einem statistisch gesehen erheblich höheren Maße erkranken als Angehörige anderer Berufsgattungen (vgl. § 551 Abs. 1 der Reichsversicherungsordnung v. 19.7.1911 in der Fassung der Bekanntmachung v. 15.12.1924).
Ist eine Krankheit als Berufskrankheit und damit als typische Folge der Ausübung des betreffenden Berufes anerkannt, so gilt sie als Arbeitsunfall (§ 551 Abs. 1 Satz 1 RVO) mit entsprechenden Konsequenzen in therapeutischer wie in rechtlicher Hinsicht:
Oberste Aufgabe des Arbeitgebers ist eine gezielte Prophylaxe. Von den Berufsangehörigen müssen gerade diejenigen Einflüsse, die die Berufskrankheit hervorrufen, gezielt ferngehalten werden bzw. die Angehörigen müssen gegen solche Einflüsse möglichst weitgehend abgeschirmt werden. Tritt trotz aller prophylaktischen Maßnahmen eine Berufskrankheit auf, so gebietet es die arbeitgeberische Fürsorgepflicht, die entstandene Schädigung bzw. deren Folgen möglichst weitgehend (durch Heilmaßnahmen oder notfalls durch finanzielle Entschädigung) zu beheben bzw. auszugleichen.

1.2. Formaldehyd als schädigender Stoff - seine chemische Struktur und sein Vorkommen in der Industrie

Wie oben bereits erwähnt, zählt auch der F o r m - a l d e h y d zu den schädigenden Stoffen, für die es bereits MAK-Werte gibt und die auch als Ursache von Berufskrankheiten in Betracht kommen.

Formaldehyd CH_2O, der einfachste Aldehyd, ist ein farbloses, stechend riechendes Gas (Sdp. -21° C), das in Wasser sehr gut löslich ist. Technisch kann man Formaldehyd durch Oxidation von Methanol mit Luftsauerstoff unter Anwendung von Katalysatoren herstellen. Sowohl im flüssigen wie im gasförmigen Zustand polymerisiert der Formaldehyd bei gewöhnlichen oder tiefen Temperaturen sofort und kann in rein monomerem Zustand nur eine begrenzte Zeit erhalten werden (WALKER 1964). Dies ist auch der Grund, warum der Formaldehyd nur in Lösung oder in polymerisiertem Zustand verkauft und transportiert wird. Die handelsübliche wässrige Lösung, das "Formol" oder "Formalin", ist etwa 4o-prozentig. Man erhält sie, indem man polymerisierten Formaldehyd mit Wasser erhitzt (WALKER 1964).
Formaldehyd gehört zu den reaktivsten organischen Chemikalien (WALKER 1964). Durch seine andersartige chemische Struktur unterscheidet er sich sowohl in seiner Reaktivität als auch in vielen anderen Eigenschaften von verwandten Stoffen mit einer Carbonylgruppe. Während die Carbonylgruppe bei den Ketonen an zwei Kohlenstoffatomen hängt und sie bei anderen Aldehyden mit einem Kohlenstoff- und einem Wasserstoffatom verknüpft ist, verfügt der Formaldehyd über zwei polarisierte Wasserstoffatome. Die daraus resultierende gute Wasserlöslichkeit erklärt auch seine stark reizende Wirkung auf die Schleimhäute des oberen Respirationstraktes beim Inhalieren von gasförmigem Form-

aldehyd (HENSCHLER 1971). Innerhalb weniger Minuten kommt es zu Konjunktivitis, Rhinitis mit Anosmie und Pharyngitis (HENSCHLER 1971).
Formaldehyd in wässriger Lösung ist ein Protoplasmagift. Unter Aufspaltung der Doppelbindung denaturiert es Eiweißstoffe aller Art und bewirkt damit Gerinnung, Härtung und Verfestigung (STOFFT/NITSCHE/MAYET 1971). Diese Eigenschaft führte zu seiner Verwendung als Desinfektions- und Konservierungsstoff, insbesondere in der Pathologie und Anatomie (CHRISTEN 1971).
In der Industrie wird es ferner verwandt als Vulkanisationsbeschleuniger bei der Gummiherstellung, es ist Bestandteil von Firniß, Lacken, Haarshampoo, Haarfestiger, Haarspray, Nagellack, Desodorantien etc. Bei der Herstellung von Kleiderstoffen und Unterwäsche wird es verwandt, um knitterfreies Gewebe zu erhalten, ferner das Einlaufen zu verhindern und um Farben zu fixieren - wobei es sich hier nur um eine beispielhafte Aufzählung handeln kann (vgl. STURDE/REICHENBERGER 1965, SCHUPPLI 1967).

1.3. Formalinbedingte Schäden außerhalb der Oto-Rhino-Laryngologie - insbesondere in der Dermatologie

Formaldehyd als Ursache von Erkrankungen ist schon lange bekannt. So werden die ersten Kontaktekzeme bei Ärzten, Institutsdienern und Präparatoren beschrieben, also bei Personen, die mit Desinfektionsmitteln, deren wesentlicher Bestandteil Formalin ist, in Berührung kommen (STURDE/REICHENBERGER 1965). Im zweiten Weltkrieg beobachtete man plötzlich Allergien auf Kleidungsstücke. Nähere Untersuchungen ergaben, daß sie hervorgerufen wurden durch Formalin, das bei der Herstellung dieser Textilien verwandt worden war (SHELLOW 1966). LOGAN/PERRY 1972 berichten von Dermatitiden, die nach dem Tragen von orthopädischen Stützverbänden auftraten; SCHUPPLI 1967 schreibt

von allergischen Hautreaktionen nach dem Gebrauch bestimmter Kosmetika oder sogar nach dem Kontakt mit Büropapier. Bei allen diesen genannten Materialien ist Formaldehyd als allergisierendes Agens nachgewiesen oder kommt zumindest als solches in Betracht.
Eine neuere Arbeit von CHUGH 1977 gibt einen Einblick in die Erfahrungen mit Formaldehyd in anderen Fachbereichen: Es wird berichtet von einem 42-jährigen Patienten mit einem Blasenkarzinom, der nach der Bestrahlung flächenhafte intravesikale Blutungen bekam. Zur Blutstillung wurde ihm zweimal eine zehnprozentige Formalinlösung einmal für fünf und einmal für zehn Minuten instilliert, worauf die Blutung zum Stillstand kam. 24 Stunden später jedoch bot der Patient Zeichen einer akuten Niereninsuffizienz, an der er trotz Dialyse einige Zeit später verstarb. Der Sektionsbefund lautete: Akute tubuläre Nekrose und zahlreiche Mikroabszesse im Interstitium, die Blasenschleimhaut war ödematös und erschien nekrotisch und ulzeriert. Ursache hierfür war die Absorption von Formalinabbauprodukten (formic acid), in deren Folge es zu diesem akuten Nierenversagen gekommen war (CHUGH 1977).

Besonders aufschlußreich gerade im Hinblick auf ihre sozialmedizinische Bedeutung sind jedoch die Erfahrungen der Hautärzte. Auf den ersten Blick scheint es an der Existenz von allergischen Dermatitiden nach dem Kontakt mit Formalin keinen Zweifel zu geben. Bei einer eingehenden Beschäftigung mit diesem Problem ist man jedoch erstaunt, wie gering die Prozentzahl nachgewiesener Formalinallergien absolut gesehen ist. Es gibt zahlreiche Untersuchungen, die einen Einblick in diese Schwierigkeiten geben (REICHARDT 1975, SCHUPPLI 1967, SHELLOW/ALTMANN 1966, STURDE 1965, UBHARA 1978).
STURDE 1965 fand bei seinen Tests mit Desinfektionsmitteln eine Häufigkeit der Sensibilisierungen gegen Formalin von unter 1 %. Er weist darauf hin, wie schwierig es

ist, bei einem positiven Läppchentest eine allergische von einer toxischen Reaktion zu unterscheiden. Die gleiche Problematik spricht REICHARDT 1975 in einer neueren Arbeit an. Auf der gesunden Haut liegen der toxische und der allergische Bereich sehr eng beieinander, so daß es dort zu Täuschungen hinsichtlich der Genese kommen kann. Beim Ekzematiker hingegen lösen schon geringe Konzentrationen zum Teil falsch-positive Reaktionen aus, was man an dem Descrescendocharakter im Verlauf dieser Empfindlichkeitsreaktionen sehen kann. Darüber hinaus konnte er die Frage nach einem sicheren ursächlichen Zusammenhang zwischen Sensibilisierung und beruflicher Exposition nur in 3 von 15 Fällen eindeutig positiv beantworten. Bei 8 Fällen bestand ein möglicher Zusammenhang. In den restlichen 4 Fällen mußte die Frage unbeantwortet bleiben. REICHARDT 1975 äußert die Vermutung, daß der allergieauslösende Kontakt häufiger im außerberuflichen Bereich stattfindet. Bei der Klärung dieser Zusammenhänge kommt noch erschwerend das Auftreten von Ekzemen anderer Genese hinzu (SCHUPPLI 1967).
Dennoch besteht an der Existenz echter Formalinallergien in Form von Kontaktekzemen heute kein Zweifel mehr. Mögen die Schwierigkeiten bei ihrer beruflichen Zuordnung noch größer sein als die Anerkennung einer Allergie an sich, so gibt es doch auch auf diesem Sektor durchaus gesicherte Zusammenhänge. Ein Beispiel findet sich in der Arbeit von WEILER 197o, in der er an Hand von Tests am Menschen und in Tierversuchen Formaldehydaethylamin, einen Vulkanisationsbeschleuniger, als die Ursache für Allergien bei Arbeitern einer Gummifabrik sichern konnte.

1.4. Schädigungen im Bereich der oberen Luftwege und Zielsetzung dieser Arbeit

Die Erfahrungen mit Formalinschäden beschränken sich

keineswegs auf den dermatologischen Fachbereich. So berichtet z.B. LEHNHARDT 1969 von einer Anosmie nach chronischer berufsbedingter Einwirkung von Formalindämpfen.

Darüber hinaus gibt es zahlreiche gezielte Untersuchungen über die Schädlichkeit von Formaldehyd in gasförmigem Zustand. So ließen BITRON/AHARONSON 1978 Mäuse Formaldehyd in einer Konzentration von 32o ppm inhalieren und konnten mit der linear zur Zeit ansteigenden Mortalität einen Beweis für die allgemein toxische Wirkung dieses Stoffes finden. COON et al. 197o beschäftigten sich mit der Histopathologie der Lunge, des Herzens und der Nieren nach Formalininhalation im Tierexperiment. Es gelang ihnen allerdings nicht, einen eindeutigen Kausalzusammenhang zwischen den gefundenen pathologischen Veränderungen (allgemeine Entzündungszeichen) und der Noxe zu sichern.
Dagegen konnten andere Untersuchungen mit gasförmigem Formaldehyd in höheren Konzentrationen eine stark reizende Wirkung auf die Nasenschleimhaut mit nachfolgenden morphologischen Veränderungen nachweisen. DROBYSHEVA/MITIN/ESKIN 1974 und JELINEK/CERNY 1968 fanden bei ihren Experimenten an Ratten das Flimmerepithel über weite Strecken ersetzt durch geschichtetes Plattenepithel. Erstere konnten zusätzlich eine verminderte Drüsensekretion feststellen.
Die gleichen Erfahrungen hatte BURIAN 1958 gemacht, als er Ratten fünf Tage je zweimal eine Stunde lang mit Formalindämpfen beatmet hatte. Das Epithel war zum Teil völlig zerstört, zum Teil hatte sich schon ein metaplastisches Epithel entwickelt. Daneben hatte BURIAN im gleichen Jahr eine Versuchsreihe begonnen, in der er drei Wochen lang die Tiere eine Stunde pro Tag exponierte mit dem überraschenden Ergebnis, hypertrophes, aber regelmäßiges Zylinderepithel mit reichlich Schleim zu finden. Die Submukosa

war im ersteren Fall stark aufgelockert und enthielt Wanderzellen. Die Gefäße waren eher weit, aber wenig gefüllt. Im zweiten Fall sah man nur Wanderzellen, die Drüsen waren intakt und die Gefäße weit und stark gefüllt.
Bei diesen Befunden trat zum ersten Mal der Verdacht der Adaptationsfähigkeit der Nasenschleimhaut auf. BURIAN hat 196o wieder Ratten gezielt auf diese Fähigkeit untersucht, indem er eine Gruppe der Tiere einer adaptierenden Vorbehandlung unterzog, während die andere Gruppe nur einmalig der Endkonzentration ausgesetzt wurde. Bis zu 2,5 % sieht er bei jungen Tieren keine nennenswerten Epithelveränderungen. Bei 3,75 % zeigt Gruppe 1 ausgedehnte Epithelmetaplasien, Gruppe 2 dagegen deutliche akute Epithelschäden. Die Ergebnisse bei Konzentrationen von 3,75 % scheinen der Annahme einer Gewöhnung zunächst zu widersprechen. Schließlich stellt die Epithelmetaplasie ein echtes pathologisches Substrat dar (BURIAN 196o). Er konnte aber gerade durch die Exposition der sog. adaptierten Tiere, die schon ein metaplastisches Epithel ausgebildet hatten, zeigen, daß die Schleimhaut eben durch Epithelveränderungen dieser Art nicht nur gegenüber den gleichen, sondern auch gegenüber andersartigen Reizen (bei BURIAN Ammoniak) unempfindlicher geworden war, was auf eine Gewöhnung schließen läßt.
Die Adaptationsfähigkeit mit Hilfe einer Epithelmetaplasie im Sinne BURIANS ist aber nur dann sinnvoll, wenn das Epithel auch nach dieser Zustandsänderung noch in der Lage ist, sich zu regenerieren und seine normale Funktion wieder aufzunehmen. Andernfalls würde es sich um eine irreparable Defektheilung handeln (KELLNER 1973).

OTTO/WAGNER 1956 hatten nach der systematischen Untersuchung am Bronchialepithel aus dem laufenden Sektionsgut festgestellt, daß es unter physiologischen Bedingungen zu einem ständigen Ersatz der hochdifferenzierten Flim-

merzellen aus den Basalzellen kommt, wenn also die Vermehrungsrate mit der Absterbequote Schritt hält. Nach einer stärkeren Schädigung erfolgt die Regeneration aber nur über ein metaplastisches Epithel (OTTO/WAGNER 1956). Dies kann ein nichtverhornendes oder verhornendes Plattenepithel oder sogar ein Übergangsepithel sein. Die restitutio ad integrum wird nach seinen Erfahrungen in vier bis acht Wochen erreicht. BURIANS Untersuchungen 1960 konnten die Regeneration nach totaler Zerstörung des Epithels über die Ausbildung eines metaplastischen Epithels nach acht bis zehn Wochen bestätigen. Eine wichtige Voraussetzung für diese restitutio ad integrum bleibt allerdings die intakte lamina propria.

Der Mehrzahl dieser Untersuchungen ist gemeinsam, daß sie bei Konzentrationen stattgefunden haben, die weit über dem MAK-Wert für Formaldehyd liegen und die in der täglichen Praxis nicht bzw. nur ausnahmsweise vorkommen, denen also ein Arbeitnehmer nicht oder jedenfalls nicht ständig ausgesetzt ist.
In der vorliegenden Arbeit soll nun zunächst untersucht werden, ob das Einatmen von Formalindämpfen in solchen Konzentrationen, die tatsächlich an Arbeitsplätzen im klinischen Bereich vorkommen, zu Schäden an der Nasenschleimhaut führt. Die Annahme solcher Schäden liegt nahe, nachdem die Erfahrung gezeigt hat, daß vorhandene MAK-Werte zum Teil nicht unerheblich überschritten werden. RADER z.B. fand 1976 bei Messungen in den Präpariersälen eines anatomischen Instituts Konzentrationen zwischen 0,4 und 6,0 ppm. Diese Werte entsprechen auch den Erfahrungen an anderen Arbeitsplätzen. So maß FLICK 1975 bei der Herstellung von Spanplatten Konzentrationen von 0,6 bis 6,5 mg/m³.
Sollten solche Schäden festgestellt werden können, so besteht die weitere Fragestellung darin, ob das Ausmaß der

Schädigungen die Überprüfung zur Anerkennung als Berufskrankheit rechtfertigt.
Die Zielsetzung dieser Arbeit besteht also darin, experimentell mögliche Schwellenwerte zu ermitteln, bei denen die Wahrscheinlichkeit formalinbedingter Schäden eine signifikante Größe erreicht.

1.5. Lichtmikroskopische Befunde der gesunden Nasenschleimhaut

Als theoretische Grundlage für die histologische Auswertung der nachfolgenden Untersuchungen dient das lichtmikroskopische Bild der gesunden menschlichen Nasenschleimhaut. Daß die später beschriebenen Untersuchungen an Meerschweinchen stattgefunden haben, steht dazu nicht im Widerspruch. Die Übertragung der Befunde bei Meerschweinchen auf die Humanpathologie scheint vertretbar, da der Grundaufbau sowohl der menschlichen Nasenschleimhaut als auch der Nasenschleimhaut des Meerschweinchens keine wesentlichen Unterschiede aufweist (BERBERICH/NUSSBAUM KELEMEN 1950, LUCAS/DOUGLAS 1934).

Das Naseninnere läßt sich funktionell wie histologisch in drei Abschnitte unterteilen. Vorne am Rand der Nasenlöcher liegt die Umschlagsfalte der äußeren Haut. Dementsprechend sieht man histologisch nicht nur ein geschichtetes Plattenepithel, sondern darüber hinaus findet man noch typische Anhangsgebilde der Haut, nämlich Härchen und Talgdrüsen und einen für die Cutis charakteristischen Aufbau des Gefäßnetzes. Diese Zone reicht ungefähr bis zum Anfang des seitlichen Nasenknorpels (cartilago alaris maior crus laterale), vgl. MESSERKLINGER 1958. Die daran anschließende Partie nennt SCHIEFFERDECKER 1900 die "Übergangszone". Sie trägt noch Plattenepithel, besitzt aber

keine Haare und Drüsen mehr und geht am oberen Rand der cartilago alaris allmählich in die Nasenschleimhaut über. Hier liegt auch die Übergangszone vom vestibulum nasi zur regio respiratoria. Es erscheinen Schleimdrüsen und größere Gefäße, und die stark abgeplatteten Zellen gehen langsam in rundliche Zellen mit großen Kernen über, bis man schließlich die charakteristischen palisadenförmig angeordneten Zylinderzellen der Nasenschleimhaut sieht.

Zwischen den mittleren Muscheln am Eingang zur Riechspalte zeigt die Schleimhaut eine besondere Verdickung, die Leiste oder das tuberculum septi (SCHIEFFERDECKER 19oo). An dieser Stelle finden wir auffallend viele Drüsen und zusätzlich einen sog. Schwellkörper (SCHUMACHER 1934). Nach MESSERKLINGER 1958 ist es die Hauptaufgabe dieses Schwellkörpers, die Geschwindigkeit des Luftstroms zu regeln und sein Volumen zu dosieren. Beim chronischen Schnupfen hypertrophiert diese Leiste.
Das Epithel der regio respiratoria ist mehrreihig, d.h. alle Zellen sitzen der Basalmembran auf, doch nicht jede Zelle erreicht die Oberfläche. Die oberste Schicht bilden spindelförmige Zellen, die einen Flimmerbesatz tragen - die sog. Flimmerzellen -, und die dazwischen liegenden Becherzellen ohne Zilien. Dabei verhalten sich Flimmer- zu Becherzellen in der normalen Schleimhaut wie 5 : 1 (NAUMANN 1964). In den tieferen Schichten findet man kleine konische oder runde Zellen, die wahrscheinlich die Stammzellen darstellen, aus denen sich je nach Funktionszustand über mehrere Stufen Flimmer- oder Becherzellen entwickeln. Sie werden Faden-, Pfeiler-, Fuß- oder Ersatzzellen genannt (SCHAFFER 1927). Diese undifferenzierten Basalzellen werden auf Grund zahlreicher Beobachtungen offensichtlich nicht von degenerativen Veränderungen der Schleimhaut beeinflußt, so daß sie die Grundlage für eine spätere Regeneration darstellen.

Die Flimmerzellen sind hochprismatische Zellen mit einem großen chromatinarmen Kern, der meist in der obersten Kernreihe liegt. Eine Flimmerzelle trägt durchschnittlich acht Flimmerhaare, die aus einem Saum von Basalkörperchen entspringen und die ungefähr einen Wimperndurchmesser voneinander entfernt sind. Die Flimmerzellen selbst sind durch feine interzelluläre Spalten voneinander getrennt. Diese kleinen Spalträume dienen der Ernährung und dem Stoffwechsel dieser Zellen, da sie die Zirkulation plasmatischer Flüssigkeit erlauben. Darüber hinaus spielen sie wahrscheinlich bei bestimmten krankhaften Veränderungen wie z.B. der Metaplasie eine Rolle, indem dort mucoide Substanz eingelagert wird (MESSERKLINGER 1958). Nach oben zu sind die einzelnen Zellen durch "Schlußleisten" miteinander verbunden (MESSERKLINGER 1958). Bei der gesunden Nasenschleimhaut ist der Flimmerbesatz immer mit einem feinen Flüssigkeitsfilm bedeckt (SCHIEFFERDECKER 1900). Aufgabe des Flimmerepithels ist es, den Schleim etc. in eine anatomisch genau festgelegte Richtung zu transportieren (LUCAS/DOUGLAS 1934).
Die Becherzellen findet man in unterschiedlicher Anzahl zwischen den Flimmerzellen. Ihr Aussehen variiert je nach ihrem Funktionszustand. So kann man eine entleerte Becherzelle von einer gewöhnlichen Zylinderzelle kaum unterscheiden (BARGMANN 1956). In der Sekretionsphase hingegen sieht man aufgetriebene faßförmige Gebilde, deren Inhalt mit der TriPAS-Färbung intensiv blau dargestellt werden kann. Ausgelöst wird eine vermehrte Sekretion von lokalen Reizen, weshalb man bei Überwiegen der Becherzellen im Epithel Rückschlüsse auf einen stattgefundenen Reiz ziehen kann (MESSERKLINGER 1958). Im "Ruhezustand" sind die Becherzellen mitverantwortlich für die Befeuchtung der Schleimhautoberfläche und damit auch für die Anfeuchtung der Atemluft (LIESE/JOSHI/CUMMING 1973).

Das Stroma oder auch die lamina propria der Nasenschleimhaut besteht aus Gefäßen, Nerven, Drüsen und Bindegewebe mit Lymphozyten, histiozytären Elementen und vereinzelt Leukozyten (NAUMANN 1964). Sie läßt sich grob unterteilen in die subepitheliale oder lymphoide Schicht, in die Drüsenpartie oder adenoide Schicht und in eine meist zellarme tiefe Schicht (MESSERKLINGER 1958). Die lamina propria stellt den "Hauptschauplatz der pathologischen und pathophysiologischen Abläufe in der Nasenschleimhaut" dar (NAUMANN 1964).
Zum Epithel hin wird das Stroma abgegrenzt durch die membrana propria oder auch Basalmembran (MESSERKLINGER 1958). Sie wird durchsetzt von sog. Basalkanälchen, die im normalen Schnitt nicht erkennbar sind. Mit diesen Kanälchen schafft sie eine offene Verbindung zwischen Bindegewebe und Epithel. Über diesen Weg kann der gegenseitige Austausch der Gewebsflüssigkeiten stattfinden (MESSERKLINGER 1958). Die Beobachtung, daß sie ihre Stärke je nach Reaktionslage verändert, führte zu zahlreichen Untersuchungen hinsichtlich ihrer Zusammensetzung. Man fand vermehrt Hyalinablagerungen bei entzündlichen Prozessen, worauf MESSERKLINGER 195o sie anschaulich beschrieb als "die Front, in der sich Abwehrkämpfe abspielen". In späteren Versuchen haben HUSSAREK/NEUHOLD 1958 festgestellt, daß es bei akuten Rhinitiden nur in einem Fall zu einer Verbreiterung der Basalmembran kam, während sie bei chronischen Fällen durchweg stark verdickt war. Sicher scheint zu sein, daß die Basalmembran eine wichtige Rolle bei entzündlichen Prozessen spielt.
In der Mitte der oberen Muschel und in dem gegenüberliegenden Abschnitt des Septum beginnt der dritte Abschnitt der Nasenschleimhaut - die regio olfactoria. Sie ist von allen drei Abschnitten der Nasenschleimhaut sicher der zarteste und verletzlichste, weshalb sie im hinteren

geschützten Teil der Nasenhöhle liegt.
Das Epithel ist mehrreihig. Es trägt keine Flimmerhärchen und besteht aus Stützzellen und Sinneszellen. In der untersten Reihe liegen die Basalzellen, die wahrscheinlich die Ersatzzellen für die Stützzellen darstellen.
Eine Basalmembran gibt es in der regio olfactoria nicht (SCHIEFFERDECKER 19oo). Im Stroma findet man wenig Bindegewebe, vereinzelt Leukozyten und Bowmannsche Drüsen. Insgesamt fällt die außerordentliche Höhe des Epithels auf, was daran erinnert, daß das Epithel in seiner Bedeutung die anderen Gewebsschichten der regio olfactoria bei weitem übertrifft.

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Methodik der Untersuchungen

Der niedrigste Wert unserer Untersuchungen orientierte sich an dem MAK-Wert für Formaldehyd und wurde demgemäß auf 1,o ppm festgesetzt. Er hatte gewissermaßen die Funktion eines Kontrollwertes. Darüber hinaus wählten wir Konzentrationen von 3,o ppm und 5,o ppm. Wir stützten uns bei der Festlegung dieser Konzentrationen auf die Messungen, die RADER 1976 in den Präpariersälen eines anatomischen Instituts durchgeführt und bei denen er Konzentrationen zwischen o,4 und 6,o ppm gefunden hatte (vgl. oben S. 11). Schwerpunktmäßig wurden unsere Versuche bei einer Konzentration von 3,o ppm gemacht. Da zudem die Arbeitnehmer in der Praxis immer wieder Spitzenkonzentrationen ausgesetzt sind, wählten wir als weiteren Vergleichswert nach oben eine Konzentration von 2o,o ppm, mit der wir eine Gruppe unserer Tiere beatmeten. Vergleicht man diese Konzentration z.B. mit den Werten, die STOFFT/NITSCHE/MAYET 1971 im Leichenkeller eines anatomischen Instituts gemessen haben (zwischen 2o und 6o ppm), so erscheint die angenommene Konzentration von 2o,o ppm als durchaus realistisch.

Unsere Befunde stützen sich auf die Untersuchung von 42 Meerschweinchen, wobei deren Werte mit den Befunden von 6 Kontrolltieren verglichen wurden. Wir haben junge gesunde männliche Tiere mit einem durchschnittlichen Gewicht von 3oo g ausgesucht. Da die Tiere nur sehr kurze Zeit im Tierstall verbracht hatten, waren sie infektfrei.

Die Tiere wurden in Vierergruppen in die Inhalationskammer gesetzt. Eines bzw. zwei dieser Tiere wurden nach Beendigung der Versuchsdauer sofort getötet, während die übrigen erst nach einer bestimmten Zahl von Tagen oder Wochen getötet wurden. Der Grund für diese Aufteilung

war, für die direkten Vergleichstiere möglichst gleiche Bedingungen zu schaffen. Auch in den freien Intervallen wurde darauf geachtet, daß die Tiere einer Versuchsreihe zusammenblieben. Große Gruppen wurden vermieden, d.h. in einem Käfig wurden nicht mehr als vier Tiere gehalten. Die jeweilige Expositionsdauer geht aus Tabelle 1 hervor.

Tabelle 1: Expositionsschema

Gruppe		Konzentration in ppm	Expositionsdauer h = Stunde	Lebenszeit nach Exposition in Tagen							
kurzfristige Versuche	I	1	1 x 1 h	o	1	2	3		2o		
	II	3	1 x 1 h	o	1				21		42
	III	3	an 1 Tag: 3 x 1 h	o	1						
	IV	5	1 x 1 h	o			3			28	
	V	2o	1 x 1 h	o							
mittelfristige Versuche	VI	3	1o Tage: je 1 h	o				1o			
	VII	3	1o Tage: je 2 h	o							
	VIII	3	3 Wochen: 3 x 1 h pro Tag	o					21		
Kontrolltiere											

Zusammenhängend blieben die Tiere nie länger als eine Stunde in der Inhalationskammer. Dauerte die Expositionsphase Tage oder Wochen, so wurden die Tiere regelmäßig gewogen. Auf äußerliche Auffälligkeiten wie z.B. verkrustete Nasen, schleimigen Ausfluß aus der Nase etc. wurden sie im Hinblick auf eine mögliche Formalinschädigung oder einen Tierstallinfekt täglich untersucht. Darüber hinaus haben wir die Tiere während der Expositionsdauer beobachtet und über Besonderheiten Protokoll geführt.

Wie oben schon erwähnt, unterteilten wir die Tiere einer Gruppe in solche, die sofort, und solche, die mehrere Tage bzw. Wochen später getötet wurden, um den Verlauf auch nach Beendigung des Reizes beobachten zu können.

Aus der Überlegung, daß bei einer einmaligen Exposition die Konzentration möglicherweise unterschwellig bleibt, daß sie aber bei einer längeren Exposition zu Schäden führen kann, stellten wir den kurzfristigen Versuchen - Expositionsdauer von einer bis drei Stunden - mittelfristige Versuche - Expositionsdauer von zehn Tagen bzw. drei Wochen mit einer bis drei Stunden täglich - gegenüber.

2.2. Die Inhalationskammer (nach JUNG)

Um die Tiere einer vorgegebenen Formaldehydkonzentration aussetzen zu können, benötigten wir eine Kammer, in der man unter Berücksichtigung der Luftfeuchtigkeit, der Polymerisationsneigung etc. eine konstante Konzentration schaffen konnte. Für diesen Zweck wurde eine Inhalationskammer gebaut, in der man durch Verdampfen von Paraformaldehyd, einem Polymeren-Gemisch, die gewünschte Konzentration erreichen kann. Sie besteht aus einem Gehäuse aus Plexiglas und ist in zwei Kammern aufgeteilt, die durch eine mit Löchern versehene Wand voneinander getrennt sind, so daß auf diese Weise der Gasaustausch gewährleistet ist.

Die Vorkammer dient der Unterbringung einiger Geräte, wie einem heizbaren Verdampfungsteller, einem Thermometer und einem Propeller. Die Hauptkammer ist der Aufenthaltsraum für die Meerschweinchen. In der Vorkammer neben dem heizbaren Verdampfungsteller befindet sich die Öffnung für die Luftzufuhr. Der Austausch der verbrauchten Luft wird durch einen Abzug an der gegenüberliegenden Seite in der Hauptkammer gewährleistet. Auf diese Weise kommt es zu einer hinreichend gleichmäßigen Gasverteilung.
Der Luftinhalt beider Kammern beträgt 85 l, was etwa 1oo g Luft entspricht.

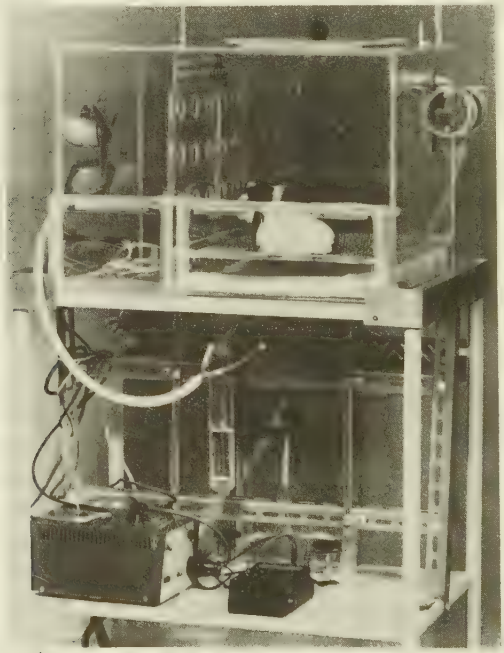

Abbildung 1: Inhalationskammer (n. JUNG)
(Maße: 57 cm x 41 cm x 4o cm)

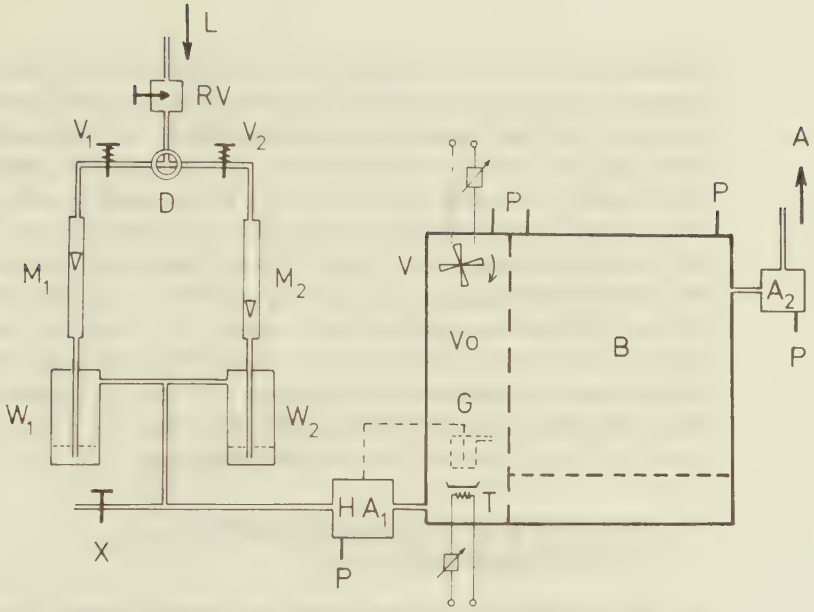

Abbildung 2: Funktionsschema der Inhalationskammer
(n. JUNG)

L	Lufteinspeisung (3 - 5 atm) via Schlauchleitung
RV	Reduzierventil mit Manometeranzeige
D	Dreiwegehahn
V_1, V_2	regulierbare Schlauchklemmen (oder Nadelventile) zur Flowmeter-Einstellung
M_1, M_2	Flowmeter (Anzeige bis 1ooo l/h)
W_1, W_2	Waschflaschen mit Glasfritteneinsätzen
X	Anschlußstutzen für Fremdgaszufuhr
H	Hygrometer, eingebaut in A_1
A_1, A_2	Puffergefäß mit Probenahmestutzen zur Analyse des ein- bzw. ausströmenden Luftgemisches
B	Inhalationsbox aus Plexiglas (gesamt 85 l) mit Vorkammer und Sitzrost sowie gasdichten Deckeln
Vo	Vorkammer, durch eine Lochplatte von der Hauptkammer getrennt, mit Ventilator und Verdampfungseinrichtungen
G	wägbares Verdunstungsgefäß für Flüssigkeiten
T	heizbarer Verdampfungsteller (wägbarer Einsatz für flüssige oder feste Stoffe; in der Vorkammer verschieblich angebracht)
V	regulierbarer Ventilator
A	"Auspuff" in den Abzug

Anfangs hatten wir mit Hilfe einer vorgeschalteten Waschflasche die Luftfeuchtigkeit in der Kammer bei ca. 35 % gehalten. Bei den späteren Versuchen wurde die Druckluft nicht mehr mit Wasser angereichert, und so lag die Luftfeuchtigkeit zwischen 15 % und 2o %. Da die Luftfeuchtigkeit keinen unwesentlichen Einfluß auf die Reaktivität der Nasenschleimhaut hat, waren wir der Meinung, daß man die Versuchsbedingungen auch in diesem Punkt den tatsächlichen Verhältnissen angleichen sollte. Die relative Luftfeuchtigkeit von ca. 2o % und die Temperatur von ca. 19° C in der Inhalationskammer entsprachen den von der Klimaanlage erzeugten Verhältnissen im gesamten Bereich der Kliniken und Institute der Universität Würzburg.

2.3. Herstellung und Kontrolle der gewünschten Formaldehydkonzentrationen

Die gewünschten Formaldehydkonzentrationen erreichten wir auf folgende Weise: Ausgangsmaterial war eine Tablette aus Paraformaldehyd. Wir erhitzten diese Tablette sowohl im ganzen als auch in fein zerstoßenem Zustand auf dem heizbaren Verdampfungsteller und ermittelten durch Wiegen vor und nach dem Verdampfen an Hand einer Eichkurve (Abbildung 3) die jeweiligen Stromspannungen, bei denen die gewünschte Menge Formaldehyd verdampft wurde.

Bei diesen Vorversuchen ergab sich, daß die möglichst fein zerstoßene Tablette die konstanteren Verdampfungswerte lieferte, weshalb wir bei den nachfolgenden Tierversuchen mit Pulver gearbeitet haben. Wichtig war in beiden Fällen, daß die Tabletten bzw. das Pulver in einem Exsikkator (über P_2O_5) aufbewahrt wurden, um eine sofortige partielle Rückpolymerisation zu vermeiden.

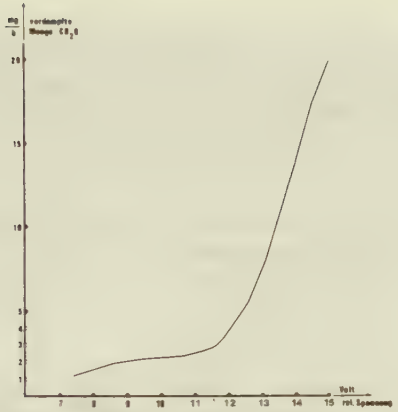

Abbildung 3: Eichkurve für Verdampfungsteller

Zur Errechnung der zu verdampfenden Formaldehydmenge dienten folgende Grundlagen:
1 MAK = 1 ppm = $1o^{-6}$ g CH_2O/ 1 g Luft.
1 g Luft entspricht ca. o,85 l Luft.

Auf die Inhalationskammer übertragen bedeutet das: Nachdem ihr Rauminhalt 85 l = 1oo g Luft beträgt, müssen ca. o,1 mg Formaldehyd verdampft werden, um eine Konzentration von 1 ppm zu erhalten. Dies trifft für den statischen Zustand zu. Um CO_2 auszutauschen, muß die Atemluft in der Inhalationskammer kontinuierlich mit einer Luftgeschwindigkeit von 42o l pro Stunde gewechselt werden, was einem ca. fünfmaligen Austausch der gesamten Atemluft pro Stunde entspricht. Somit erhöht sich die zu verdampfende Formalinmenge auf das Fünffache, d.h. auf o,5 mg Formaldehyd.

Mit wechselnder Stromspannung konnten wir also bei relativ konstanter Abdampfung von Formaldehyd die gewünschten Konzentrationen in der Inhalationskammer erreichen. Zur

Kontrolle der tatsächlichen Formaldehydkonzentrationen während der Tierversuche haben wir vor dem Einsetzen der Tiere und nach Beendigung der Exposition das Pulver eingewogen und die Konzentration an Hand der Eichkurve bestimmt.

Eine zusätzliche Überwachung stellten die Zwischenmessungen mit den Drägerröhrchen dar:

Abbildung 4: Drägerröhrchen

1 und 2	zugeschmolzene Spitzen
3	Schreibfläche
4	Reagenzampulle (Inhalt: festes Paraffin und Xyloldampf)
5	Bruchstelle (doppelt gepunktet)
6	aufgeschumpfter Schlauch
7	Vorschicht (hellgrau)
8	Anzeigeschicht (weiß)
9	Farbvergleichsschicht (rosa)
1o	Pfeil (soll bei der Prüfung zur Pumpe weisen)

Das Röhrchen wird aufgebrochen, und man saugt mit einer 1oo ml-Spritze die zu untersuchende Luft in einer möglichst konstanten Zeit (ca. 5 bis 1o sec) durch das Drägerröhrchen an (Abbildung 5).

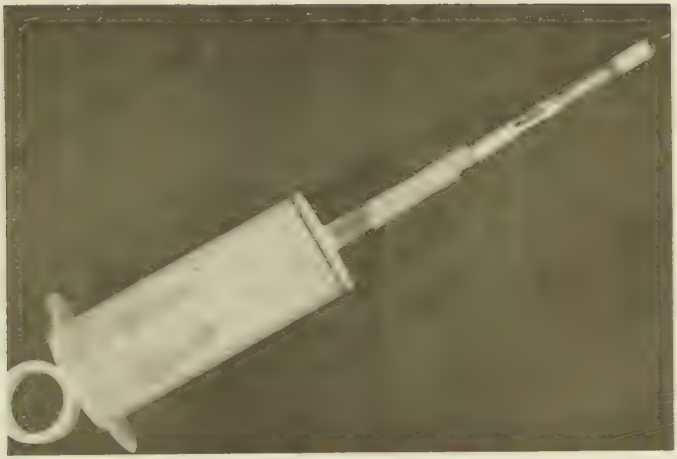

Abbildung 5: Ansaugspritze mit Drägerröhrchen

In dem Röhrchen befindet sich eine Reagenzampulle, die mit festem Paraffin als Trägersubstanz und Xyloldampf als Reagenz gefüllt ist. Die Farbänderung, die nach Ansaugen der Luft zu erkennen ist und die für Formaldehyd weitgehend spezifisch ist (rosa), beruht auf der Kondensation von Formaldehyd mit Xylol in Gegenwart von Schwefelsäure (GRUND 1968).
Kriterium für die Höhe der Formaldehydkonzentration ist die Anzahl der Pumpenhübe, die benötigt werden, um in der zuvor weißen Anzeigeschicht Farbgleichheit mit der Farbvergleichsschicht zu erreichen.

Das Ergebnis läßt sich an Hand einer graphischen Darstellung ermitteln:

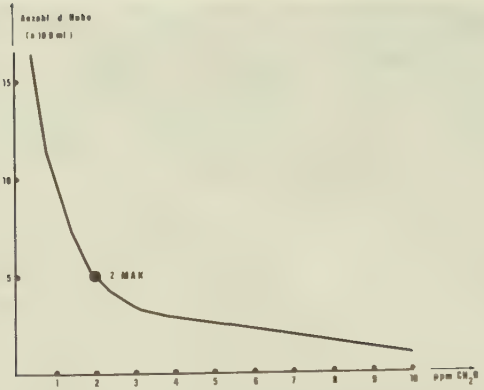

Abbildung 6: Konzentrationsdiagramm zum Drägerröhrchen

2.4. Makro- und mikrotechnische Tierpräparation

Die zu tötenden Tiere wurden nach der Exposition sofort von den anderen getrennt. Nachdem sie mittels einer intraperitonealen Injektion mit 4o %-igem Urethan narkotisiert worden waren, wurden sie dekapitiert. Es war wichtig, die Tiere mit Hilfe einer Injektionsnarkose zu betäuben, um eine mögliche prämortale Irritation der Nasenschleimhäute durch ein Narkosegas zu vermeiden.
Nach dem Dekapitieren wurde die Nase mittels paramedianer Längsschnitte vom Nasendach aus eröffnet. Die weitere knöcherne Begrenzung wurde mit Knochenstanz so weit abgetragen, bis man einen Überblick über die oberen Septumanteile hatte. Nächster Schritt war die Herausnahme des Turbinale einer Nasenseite. Die seitliche Nasenwand und Teile des Nasenbodens mußten dann so weit abgetragen werden, bis der Übergang des Nasenbodens zur Nasenscheide-

wand zu übersehen war.
Um eine Austrocknung zu vermeiden, wurde das Operationsfeld ständig befeuchtet. Unter Vermeidung jeglicher Irritationen der Schleimhaut mit chirurgischen Instrumenten wurde die knorpelige Nasenscheidewand zirkulär vom dorsalen lamellären Knochen und vom Nasenboden abgetrennt. Zur Erhaltung der epithelialen Übergänge wurden die vestibuläre Nase und die Nasenklappe mitpräpariert.
Für eine weitere Arbeit wurden anschließend Kehlkopf, Trachea und Lunge entfernt.
Zur histologischen Untersuchung wurden die Organe in Bouinscher Lösung (15 Teile Pikrinsäure, 5 Teile Formalin, 1 Teil Eisessig) fixiert. Diese Lösung diente gleichzeitig der Entkalkung von Knorpel und Knochen, um so eine bessere Bearbeitung zu ermöglichen.
Die Fixierungsdauer betrug mindestens 14 Tage. Dann folgte das Auswaschen mit Alkohol in folgenden Stufen: 80 %, 90 %, 96 % und absoluter Alkohol. Nach der anschließenden Behandlung mit Methylbenzoat und dem Durchlaufen dreier Paraffinreihen wurden die Organteile in Paraplast ausgegossen und dann im Mikrotom mit einer Schichtdicke von 5 µ geschnitten.
An Färbemethoden kamen zur Anwendung:

1) als physikalische und physiko-chemische Methoden (BURCK 1973)
   a) Hämatoxylin-Eosin-Färbung (H.E.) als Übersichtsfärbung,
   b) Färbung nach Masson-Goldner zur Darstellung des Bindegewebes,
   c) Versilberung nach Gomori zur Hervorhebung der Basalmembran;
2) als histochemische Methoden (BURCK 1973)
   a) TriPAS und
   b) Schiffsches Reagenz alleine.

Die unter 2) genannten Methoden dienten jeweils dem Nachweis von Schleim.

3. Ergebnisse der Untersuchungen

3.1. Verhalten der Tiere unter Einwirkung der Noxe

Jeder, der einmal mit Formalindämpfen oder Formaldehyd in gasförmigem Zustand in Berührung gekommen ist, kennt diesen unangenehmen Geruch, verbunden mit Augenbrennen und vermehrter Nasensekretion. Natürlich sind gerade solche Irritationen sehr starken individuellen Schwankungen unterworfen. Dennoch gibt es durchaus repräsentative Statistiken, die einen Anhaltspunkt für den Reizschwellenwert von Formaldehyd geben und somit auch in die Diskussion über die Festlegung des MAK-Wertes mit eingeflossen sind.
Zwei Tabellen nach WEBER-TSCHOPP et al. können dies verdeutlichen:

Tabelle 2: Durchschnittliche Reizschwelle für reines CH_2O

Augenirritation	1,2 ppm
Nasenirritation	1,2 ppm
Halsirritation	2,1 ppm
Belästigung	1,2 ppm
Lidschlußfrequenz	1,7 ppm

Tabelle 3: Psychophysiologische Messung bei 2,1 ppm

Mittlere Augenirritation	1o % d. Versuchspersonen
Starke oder sehr starke Augenirritation	7 % "
Verdoppelung der Lidschlußfrequenz	33 % "
Wunsch, den Raum zu verlassen	2o % "

Aus dieser Kenntnis heraus und in der Annahme, daß solche subjektiven Reizempfindungen auch die Funktion eines Warnsignals haben, wurden unsere Meerschweinchen während der Exposition und sporadisch auch in den freien Inter-

vallen auf Anzeichen von "Unwohlsein" überwacht.
Es war durch die gesamte Versuchsreihe hindurch zu beobachten, daß die Tiere in den ersten 15 bis 2o Minuten in der Inhalationskammer auffallend unruhig oder sogar aggressiv waren, dann aber fast in einen Zustand der Apathie verfielen. Für den Rest der Zeit lagen sie meist regungslos in einer Ecke. Bei der Deutung dieser anfänglichen Unruhe ist allerdings Vorsicht geboten, da diese auch auf den Ortswechsel zurückzuführen sein kann.
Im Unterschied zu den Tieren der Gruppe I (vgl. Tabelle 1), die in der Regel erst nach einiger Zeit anfingen, sich die Nase zu reiben, fiel bei den Tieren aller übrigen Gruppen auf, daß den meisten schon nach kurzer Zeit die Nase tropfte und sich durchsichtiger Schleim absonderte.
Bei einzelnen Tieren stellten wir nach Tagen verkrustete Nasen fest, was Rückschlüsse auf einen eitrigen Prozeß im oberen Respirationstrakt zuläßt. Zwei Tiere sind innerhalb der Expositionsphase gestorben. Sowohl makroskopisch wie mikroskopisch ließen sich Abszesse in den Lungen dieser beiden Tiere nachweisen, die Nasenschleimhaut zeigte entsprechende entzündliche Veränderungen. Bei einer Expositionsdauer von wenigen Stunden mit einer Formaldehydkonzentration von 3 ppm, welcher diese beiden Tiere ausgesetzt waren, dürfte dieser Befund allerdings eher auf einen Tierstallinfekt als auf eine Formalinwirkung hindeuten.
Zusammenfassend läßt sich feststellen, daß alle initialen Zeichen einer Irritation wie Nasenreiben, Niesen, Schleimabsonderung etc. nach einer kurzen Gewöhnungszeit verschwanden - eine Beobachtung, die sich durchaus mit den Erfahrungen, die an den entsprechenden Arbeitsplätzen gemacht werden, deckt.

3.2. Lichtmikroskopische Befunde der exponierten Nasenschleimhaut

Für die lichtmikroskopische Auswertung wurden zunächst zur Kontrolle sechs gesunde gleichaltrige Tiere aus dem gleichen Stall unbeatmet getötet und in gleicher Weise präpariert wie die Versuchstiere. Histologisch konnte man bei diesen Kontrolltieren am Septum einen normalen Übergang vom Plattenepithel zum Zylinderepithel verfolgen. Das Flimmerepithel war über weite Strecken völlig intakt und mit einem feinen Sekretfilm überzogen, wie es als normal beschrieben wird (vgl. Abb. 7). Vereinzelte Epithelablösungen oder gröbere Defekte im Bereich der Flimmerzellen stellten sich als Artefakte durch die technische Verarbeitung heraus. Die Becherzellen zeigten keine Anzeichen einer vermehrten Aktivität, sie befanden sich wechselweise in Sekretions- oder Ruhephase, was ihrem physiologischen Rhythmus entspricht. Die lamina propria dieser Tiere zeigte vereinzelt unspezifische Entzündungszeichen.

Die histologischen Befunde unserer Kurzzeitversuche, bei denen die Tiere einer Konzentration von 1 ppm ausgesetzt waren, zeigen folgende Veränderungen:

Das Flimmerepithel ist in weiten Bereichen durchgehend erhalten. Die Flimmerhärchen allerdings sind an vielen Stellen verklumpt (vgl. Abb. 8). In der parabasalen Zellreihe fällt eine Kernschwellung mit Wandhyperchromasie und aufreißender Kernhülle in wechselnder Ausprägung auf. Die Becherzellen scheinen leicht vermehrt, in der TriPAS-Färbung imponieren sie als prallgefüllte Gebilde (vgl. Abb. 9). Ihr physiologischer Sekretionszyklus ist jedoch ungestört. Intraepitheliale Drüsen kommen vermehrt vor, färben sich aber nur sehr diskret (vgl. Abb. 1o). In allen Präparaten fällt ein intraepitheliales Ödem auf (vgl. Abb. 11). Einzelne Präparate dieser Versuchsreihe zeigen

sporadisch auftretende Epithelunruhe, d.h. die Schichtung des Epithels ist nicht mehr eindeutig erkennbar.
In der lamina propria sieht man Zeichen einer leichten Angiektasie. Stellenweise fallen vermehrt Lymphozyten auf, Eosinophile finden sich nur vereinzelt extravasal (vgl. Abb. 12).
Steigert man nun die Konzentration auf 3 ppm, später auf 5 ppm, so sieht man histologisch die gleichen Veränderungen. Die Flimmerhaare sind auch hier über weite Strecken verklumpt, das Epithel jedoch erhalten. Die Becherzellvermehrung ist im Vergleich zu der vorhergehenden Gruppe unverändert, ebenso das intraepitheliale Ödem. Auch die Veränderungen im Stroma finden sich hier wieder.
Bei den Tieren der gleichen Gruppen, welche aber erst nach einer längeren expositionsfreien Überlebenszeit getötet wurden, sind die obengenannten Phänomene in geringerer Ausprägung zu beobachten. Für eine Hyperämie gibt es keinen Anhalt mehr. Dagegen finden wir auch hier vereinzelt extravasal auftretende Eosinophile.
Viel eindrucksvoller sind die Ergebnisse bei den Tieren, die einer Konzentration von 2o ppm ausgesetzt waren. Wir sehen deutliche Epitheldestruktionen im Sinne einer ausgedehnten herdförmigen toxischen Erosion (vgl. Abb. 13). Die Hyperämie ist ausgeprägter (vgl. Abb. 14), es treten Extravasate auf. Das Stroma ist ödematös.
Diesen Kurzzeitversuchen stellten wir mittelfristige Versuche gegenüber, in denen die Tiere über drei Wochen mit einer Formalinkonzentration von 3 ppm jeweils 3 Stunden täglich exponiert wurden. Die Befunde boten entgegen den Erwartungen keine gravierenden Unterschiede zu denen der Kurzzeitversuche. Der Flimmerbesatz bleibt weitgehend intakt, das Epithel ist durchgehend mehrreihig. Das intraepitheliale Ödem sehen wir auch hier wieder. Die Becherzellen bieten diskrete Zeichen einer vermehrten Aktivität. Im gesamten Drüsenapparat finden sich keine nennenswerten

Veränderungen. Vereinzelte ältere oder auch frische entzündliche Reaktionen im Stroma sind kein Beweis für eine Formalinschädigung, zumal wir sie auch bei den unbehandelten Tieren gesehen haben. In der Versilberung nach Gomori läßt sich die Basalmembran durchgehend darstellen (vgl. Abb. 15). Verdickungen, wie sie als Entzündungszeichen beschrieben werden, sind nicht nachweisbar.

In der tabellarischen Übersicht ergaben die Versuche:

Tabelle 4: Lichtmikroskopische Befunde

		kurzfristige Versuche			mittelfristige Versuche	
		sofort getötet		später getötet	sofort getötet	später getötet
	ppm	1 3 5	2o	1 3 5	3	3
lichtmikroskopische Veränderungen	verklumpte Flimmerhaare	+	++	(+)	(+)	-
	vermehrte Becherzellenaktivität	+	-	(+)	+	-
	intraepitheliales Ödem	+	+	-	+	-
	Zellnekrosen im Epithel	-	+	-	-	-
	Basalmembran verbreitert	-	-	-	-	-
	Angiektasie	+	++	-	+	-
	Drüsenveränderungen	-	-	-	-	-

++ = stark positiver Befund + = positiver Befund

(+) = schwach positiver Befund - = kein Befund

An Perichondrium und Knorpel zeigten sich erwartungsgemäß in keiner der Versuchsgruppen Veränderungen.

4. Diskussion der Ergebnisse

4.1. Epithelveränderungen

Das Epithel, das dem schädigenden Agens in der Einatmungsluft am stärksten ausgesetzt ist, zeigt den größten Formenreichtum an Veränderungen.
Die normale Schleimhaut ist immer von einer dünnen Flüssigkeitsschicht überzogen (SCHIEFFERDECKER 1900). Dieser Flüssigkeitsfilm besteht aus dem Sekret der Becherzellen und der Drüsen der lamina propria, welches beide an die Oberfläche abgeben. Mit dem Sekret können einerseits Teilchen, die aus der Umgebung in die Nasenhöhle gelangen, wieder nach außen befördert werden, andererseits werden manche Stoffe im Sekret gelöst und dann von der Schleimhaut resorbiert. Mit diesem Sekret und seiner Transportfunktion ist ein ständiger Kreislauf zwischen den Drüsen der Schleimhaut und der Oberfläche gegeben mit dem Ziel, Einflüsse von außen aufzunehmen und sie lokal oder systemisch zu beantworten. Störungen dieses Systems durch erhöhte Einwirkung schädlicher Agentien können sich in einer pathologisch vermehrten Schleimbildung äußern. Dabei kann sich die Viskosität des Sekrets so verändern, daß es zu einer Verklumpung der Flimmerhärchen kommt, wie wir es bei allen kurzfristigen Versuchen in unterschiedlicher Ausprägung gefunden haben (KELLNER 1973). Dies hat den Stillstand der Flimmerbewegung zur Folge, was zu einer Störung des Sekrettransportes führt. KELLNER meint, daß eine Stase der Flimmerbewegung, hervorgerufen durch Sekreteindickung nach Änderung der Viskosität, wieder aufgehoben wird und die Flimmerhärchen ihre Tätigkeit wieder aufnehmen. Nach Aerosolen allerdings oder nach einer längerdauernden Stase kann es zu einer bleibenden Schädigung der Flimmerzellen oder gar zu deren Zerstörung kommen (KELLNER 1973). Die Kernschwellung, die wir in der

parabasalen Zellreihe dieser Gruppen gesehen haben, könnte Ausdruck einer osmotischen Schädigung sein und auf den Untergang dieser Zellen hindeuten.

In das Bild einer gesteigerten Schleimproduktion paßt auch unser Befund einer teilweise vermehrten Becherzellenaktivität. Die Becherzellen, die zwar in Form und Zahl je nach Funktionsstand variieren (eine örtliche und zeitliche Abhängigkeit wird von KELLNER 1973 diskutiert), sind jedoch im Normalzustand immer der Anzahl der Flimmerzellen unterlegen (etwa im Verhältnis 5 : 1). Kommt es zu einer Reizeinwirkung auf die Nasenschleimhaut, so antwortet diese zunächst unspezifisch mit einer vermehrten Schleimproduktion in den Becherzellen. Ist deren Kapazität erschöpft, der Reiz aber noch vorhanden, hilft sich die Schleimhaut mit einer Neubildung von Becherzellen aus den Basalzellen. In diesem Fall kann es durchaus zu einem Überwiegen der Becherzellen gegenüber den Flimmerzellen kommen (vgl. Abb. 9 und 1o). Diese Erscheinung nannte LETTERER 1956 noch eine "schleimige Degeneration". Die Bezeichnung ist heute überholt, da es sich, wie MESSERKLINGER 1957 feststellte, hier nicht um einen Untergang von Zellen handelt.

Darüberhinaus fielen in nahezu allen Präparaten, bei den kurzfristigen Versuchen jedoch vermehrt, im Epithel zystenähnliche Gebilde auf, die sich beim näheren Betrachten als endoepitheliale Drüsen (NAUMANN 1964) erkennen ließen (vgl. Abb. 1o). Die Wand dieser endoepithelialen Drüsen wird aus Becherzellen gebildet. MESSERKLINGER konnte 1957 nach einigen Versuchen an Meerschweinchen folgendes über die Entstehung dieser Pseudozysten aussagen: Als Antwort auf einen starken Reiz kommt es zu einer Sekretansammlung in einigen basalen Zellen, wodurch die benachbarten Zellen auseinandergedrückt werden und bis zu ihrer Eingliederung in das Flimmerepithel diese zystenartigen

Veränderungen verursachen. Es handelt sich also in der Regel um ein flüchtiges Zustandsbild. Bei geänderter Reaktionslage nach einer chronischen Intoxikation können diese endoepithelialen Drüsen jedoch auch stabile Gebilde darstellen.
Unsere Befunde, die ein auffallend häufiges Erscheinen solcher endoepithelialer Drüsen bei den kurzfristigen Versuchen zeigen - wobei sich die endoepithelialen Drüsen aber schon nach kurzer expositionsfreier Erholungsphase offensichtlich wieder zurückbilden -, sprechen wohl mehr für einen Interimszustand im Sinne einer kurzzeitigen Neubildung von Becherzellen.

Betrachtet man die drei genannten Veränderungen im Zusammenhang, so lassen sie vermuten, es habe ein Reiz stattgefunden, auf den die Nasenschleimhaut in charakteristischer Weise zunächst einmal mit einer vermehrten Schleimproduktion reagiert hat.

4.2. Subepitheliale Veränderungen

Die Steuerfunktion aller lokalen wie systemischen Reaktionen der Nasenschleimhaut auf einen Reiz wird der lamina propria zugeschrieben. Daher mußte unser Interesse nicht zuletzt den Veränderungen in diesem Bereich gelten.

Die Basalmembran, Grenzschicht zwischen Epithel und lamina propria und - wie oben erwähnt - "Schauplatz von Abwehrkämpfen" (MESSERKLINGER 1950), zeigte auch bei Versilberung nach Gomori keine Auffälligkeiten (vgl. Abb. 15). Sie stellt sich durchgehend dar, einzelne Verdickungen innerhalb der mittelfristigen Versuchsreihe sind meist Auffaserungen der Membran.
In den tieferen Schichten der lamina propria läßt sich von den niedrigen zu den höheren Konzentrationen der kurzfristigen Versuche eine zunehmende Kapillarektasie

erkennen (vgl. Abb. 14). In den mittelfristigen Versuchen zeigt auch diese Erscheinung rückläufige Tendenz. Hingegen sieht man in diesen Präparaten der mittelfristigen Versuchsreihe vereinzelt Lymphozyteninfiltrationen. Eine Eosinophilie tritt nur selten extravasal auf (vgl. Abb. 12). Ein ödematöses Aufquellen des Gewebes, wie wir es bei den sofort getöteten Tieren schon bei Konzentrationen von 1 ppm allerdings intraepithelial gesehen haben, kommt nur bei Gruppe V (2o ppm) vor. Insgesamt kann man diese Veränderungen als allgemeine schwach ausgeprägte Entzündungszeichen bewerten.

4.3. Schlußfolgerungen aus den eigenen Ergebnissen

Betrachtet man diese Ergebnisse nochmals in ihrer Gesamtheit, so handelt es sich im Bereich einer Formaldehydkonzentration von 1 ppm, 3 ppm und 5 ppm um sehr diskrete Veränderungen. Die Nasenschleimhaut reagiert zwar eindeutig auf diesen Reiz mit akuten Veränderungen wie z.B. Becherzellvermehrung etc., wobei dieser Befund auch mit dem Verhalten der Tiere wie Niesen, Nasenreiben etc. korreliert. Doch kommt es jedenfalls bei der kurzzeitigen Exposition zu keiner Veränderung ihrer Struktur. Wir sehen in diesen Versuchsreihen durchgehend ein mehrschichtiges Zylinderepithel. Allein aus diesem mikroskopischen Bild kann noch nicht auf eine - sei es auch nur vorübergehende - Schädigung der Nasenschleimhaut geschlossen werden, sondern die Schleimhaut entfaltet im Gegenteil die ihr zugedachte Abwehrfunktion, um nach erfolgreicher Abwehr und Beendigung des Reizes übergangslos zur Normalfunktion zurückzukehren. Dies wird durch unsere Ergebnisse bei den Tieren, die erst Tage bzw. Wochen nach Beendigung der Exposition getötet wurden, bestätigt. Es war durchwegs eine Rückbildung der Entzündungszeichen zu finden, teiweise (bei den erst Wochen nach Beendigung der

Exposition getöteten Tieren) bis hin zum Normalzustand. Es ist also anzunehmen, daß eine kurzfristige Konfrontation mit niedrigen Konzentrationen zwar unangenehme Reizerscheinungen mit vorübergehender Strukturänderung des Epithels, aber keine eigentlich pathologischen Veränderungen bewirkt.

Die mittelfristigen Versuche zur Testung der Reaktion bei anhaltendem Reiz brachten insoweit eine Überraschung, als wir weder eine Zunahme der allgemeinen Entzündungszeichen noch Veränderungen in Form einer Epithelmetaplasie im Sinne BURIANS vorfanden. Dennoch stehen seine Erfahrungen in den Adaptationsversuchen und unsere nicht im Widerspruch zueinander. Die Ergebnisse in seiner ersten Versuchsreihe (bis zu 2,5 %; vgl. dazu oben S. 1o) könnten durchaus unseren Beobachtungen entsprechen: Bleibt der Reiz durch die Wahl einer relativ niedrigen Konzentration unterschwellig, treten also keine echten morphologischen Veränderungen wie die Bildung eines "metaplastischen" Epithels auf, so besteht die Adaptation lediglich darin, daß die Schleimhaut erneuten Reizen gegenüber unempfindlich wird und es zu keinen überschießenden Reaktionen kommt.

Die Zellnekrosen in weiten Bereichen des Epithels und die verstärkten Entzündungszeichen der lamina propria, welche die Präparate der Gruppe V (2o ppm) aufweisen, zeigen allerdings, daß selbst eine kurzfristige Erhöhung der Konzentration auf nur 2o ppm - was im Vergleich zu den Ergebnissen von STOFFT/NITSCHE/MAYET 1971 weit unter den tatsächlich vorkommenden Konzentrationen liegt - schon tiefgreifende Zerstörungen nach sich zieht. Die Art der Zerstörung entspricht einer Verätzung, die auch zur Nekrotisierung des Gewebes führt (EHRICH 1956). Da wir den Versuch nach einer einmaligen Exposition mit 2o ppm abgebrochen haben, können wir natürlich den weiteren Ver-

lauf nicht beurteilen. Im Vergleich mit den Versuchen von BURIAN 196o ist anzunehmen, daß es sich bei den Zellnekrosen um die Vorstufe zur Ausbildung eines "metaplastischen" Epithels handelt, das sich später voll regenerieren kann. Auch OTTO/WAGNER 1956 haben beschrieben, daß die Regeneration zerstörten Epithels aus den intakten Basalzellen über die Ausbildung eines ein-, später mehrschichtigen Plattenepithels oder eines Übergangsepithels abläuft. Die Voraussetzung für eine Regeneration, nämlich eine intakte lamina propria, ist in allen unseren Präparaten erfüllt. Es kommt zwar zu lokalen Schädigungen, aber nicht zur Beeinträchtigung der Gesamtfunktion. Nach KELLNER 1973 handelt es sich hierbei um kleinere Defektheilungen.

Im Hinblick auf die arbeitsphysiologische Situation in den verschiedenen Instituten bleiben also die Veränderungen im Schwellenbereich diskret. Eine "Epithelmetaplasie" trat in unseren Versuchen nicht auf und eine restitutio ad integrum blieb grundsätzlich möglich.
Unzulässig bleibt bei der Betrachtung unserer Ergebnisse allerdings der Umkehrschluß, eine restitutio ad integrum sei auch in der Praxis möglich, wo die Institutsangehörigen täglich - mit Ausnahme der arbeitsfreien Tage - über Wochen, Monate und Jahre einer Exposition im Schwellenbereich ausgesetzt sind. Allenfalls lassen unsere Ergebnisse die Hypothese zu, daß es in diesen niedrigen Konzentrationen zu einer Adaptation kommen kann. Insoweit bedarf es jedoch noch eingehender Langzeitversuche.

Unbeachtet blieb bisher die Frage einer möglichen Allergie. Im Jahre 1975 konnten OSTAPKOVICH/KUDINOVA an Hand von Provokationstests, rhinozytologischen Studien und der Untersuchung immunologischer Titer bei Arbeitern einer Polymerisationsfabrik den Nachweis allergischer Erkrankungen im oberen Respirationstrakt chemischer Ätiologie erbringen. 1976 führten ebenfalls OSTAPKOVICH/KUDINOVA/

PANKOVA Provokationstests mit chemischen Allergenen (u.a. Formalin) durch und erhärteten mit Hilfe eines Zytogramms die Diagnose einer Allergie. Eine Sensibilisierung bei längerer Exposition mit anschließenden allergischen Reaktionen ist also grundsätzlich nicht auszuschließen. Ein Vergleich mit den Erfahrungen in der Dermatologie legt sogar die Vermutung nahe, daß es im Gegensatz zu den toxischen Schädigungen durch hohe Konzentrationen bei niedrigen Konzentrationen zu Allergien kommen kann. Die Schwierigkeit liegt in dem Nachweis einer echten allergischen Reaktion.

Als unspezifisches morphologisches Substrat der Allergie im lichtmikroskopischen Bild werden bei MORITZ 1950, LETTERER 1956 und auch JAHNKE 1972 eine Hyperaktivität der Becherzellen und der glandulae nasales, Bindegewebsverquellungen und Zeichen einer Hyperämie beschrieben. Als spezifisches morphologisches Substrat gelten dagegen Gefäßwandveränderungen und die Durchsetzung des Gewebes mit Eosinophilen.

Speziell den Eosinophilen wird heute bei der Diagnose von Allergien keine Beweiskraft mehr zugesprochen. Somit gibt das Auftreten von Eosinophilen in einigen unserer Präparate keinen Hinweis auf ein allergisches Geschehen. Ein anderes spezifisches morphologisches Substrat wurde nicht gefunden. Es bleibt deshalb speziellen Untersuchungsmethoden wie z.B. der intravitalen Fluoreszenzmikroskopie, in der NAUMANN 1961 Erfahrungen gesammelt hat, oder rhinozytologischen Studien vorbehalten, hier abschließende Urteile zu fällen.

Betrachtet man als Ausgangspunkt dieser Arbeit die sozialmedizinische Fragestellung, so waren in unseren Versuchen Dauerschäden, die eine Anerkennung als Berufskrankheit rechtfertigen würden, nicht feststellbar. Sie konnten aber umgekehrt auch nicht ausgeschlossen werden, so daß

es den oben erwähnten Langzeitversuchen vorbehalten bleiben muß, auch diesen sozialmedizinischen Aspekt zu klären.

5. Zusammenfassung

In einer Studie an 42 Meerschweinchen sollte geprüft werden, welche schädigende Wirkung Formaldehyd in Gasform auf die Nasenschleimhaut hat. Es wurden schwerpunktmäßig Konzentrationen gewählt, die dem MAK-Wert für Formaldehyd (1 ppm) entsprechen bzw. ihn wenig überschreiten (3 ppm und 5 ppm). Diese Konzentrationen sind den Werten angeglichen, die an entsprechenden Arbeitsplätzen in medizinischen Instituten tatsächlich gemessen wurden.
Die Untersuchung erfolgte in kurz- und mittelfristigen Versuchen. Beide Versuchsreihen wurden nochmals unterteilt in eine Gruppe, bei der die Tiere sofort nach der Exposition, und in eine Gruppe, bei der die Tiere erst nach einer unterschiedlich langen expositionsfreien Zeit getötet wurden. Damit sollte die Möglichkeit der restitutio ad integrum nach etwaigen Schäden geprüft werden.
Zum Vergleich mit den kurz- und mittelfristigen Untersuchungen bei niedrigen Konzentrationen wurde ein Teil der Tiere kurzfristig einer Konzentration von 2o ppm ausgesetzt. Auch hier orientierten wir uns an den arbeitsphysiologischen Gegebenheiten.
Ziel der Arbeit war es, eine mögliche Schädigung im Hinblick auf ihre sozialmedizinischen Konsequenzen zu untersuchen. Als Grundlagen wurden kurze Abhandlungen über MAK-Werte, Berufskrankheiten im rechtlichen Sinn und über die Lichtmikroskopie der normalen Nasenschleimhaut gegeben.
Die Ergebnisse sowohl der kurz- wie der mittelfristigen Versuche bei niedrigen Konzentrationen waren sehr diskret. Es fanden sich kurzzeitig für die Nasenschleimhaut typische Veränderungen - aber ohne Funktionseinschränkung -, die eine rasche Rückbildungstendenz aufwiesen. Die Präparate der 2o ppm-Gruppe zeigten über weite Strecken Epi-

theldefekte.
Im Anschluß an die Erläuterung der Ergebnisse wurden diese im Vergleich zu den in der Literatur beschriebenen früheren Erfahrungen besprochen.

6. Bildteil

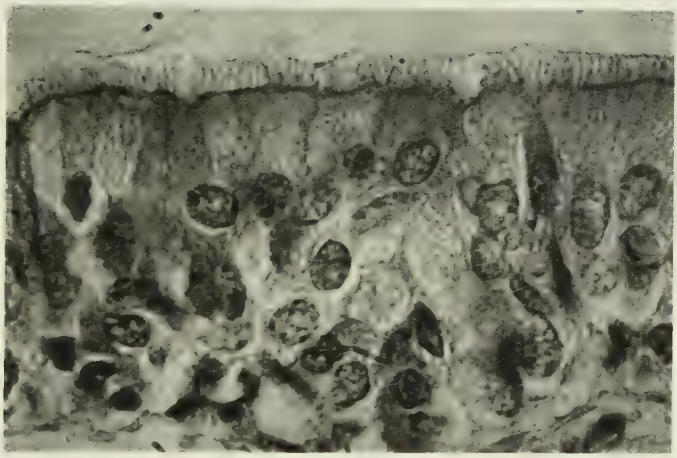

Abb. 7: Normales Flimmerepithel; hochprismatische Zellen mit intaktem Flimmerbesatz, HE-Färb., Vergr. 320-fach, vgl. S. 31

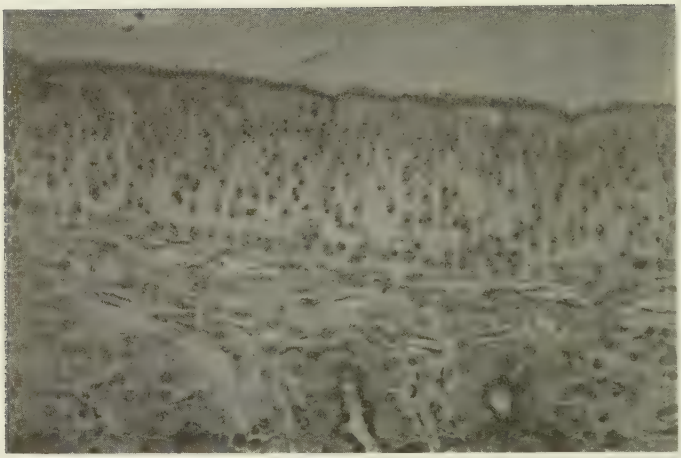

Abb. 8: Flimmerepithel ist über weite Strecken erhalten, Flimmerhärchen sind verklumpt, HE-Färb., Vergr. 80-fach, vgl. S. 31

Abb. 9: Becherzellen sind vermehrt und prall gefüllt, TriPAS-Färb., Vergr. 80-fach, vgl. S. 31

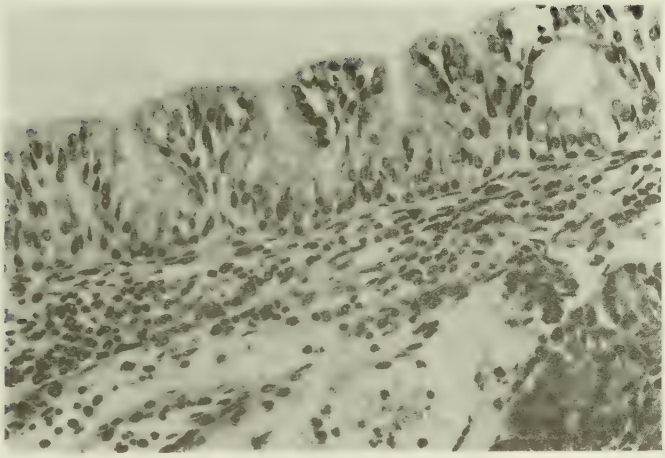

Abb. 1o: Intraepitheliale Drüsen treten gehäuft auf,
HE-Färb., Vergr. 28o-fach, vgl. S. 31

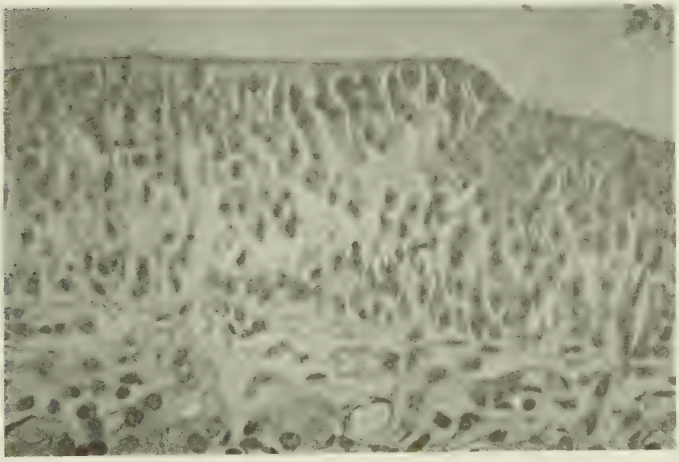

Abb. 11: Intraepitheliales Ödem, welches in allen
Schichten auftritt,
HE-Färb., Vergr. 8o-fach, vgl. S. 31

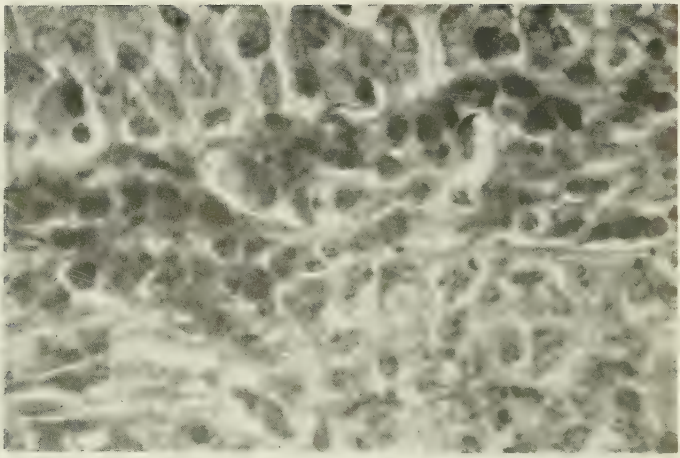

Abb. 12: Vereinzelte Eosinophile, extravasal auftretend,
HE-Färb., Vergr. 250-fach, vgl. S. 32

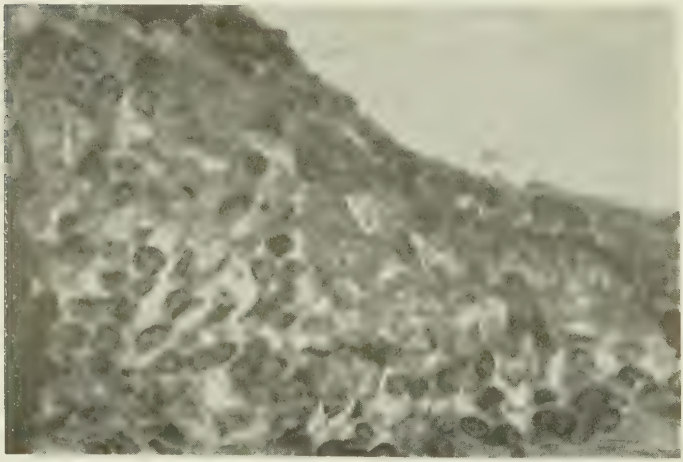

Abb. 13: Zerstörtes Epithel; vereinzelte nekrobiotische Zellen, an ihrem eosinophilen Plasmaleib erkennbar,
HE-Färb., Vergr. 192-fach, vgl. S. 32

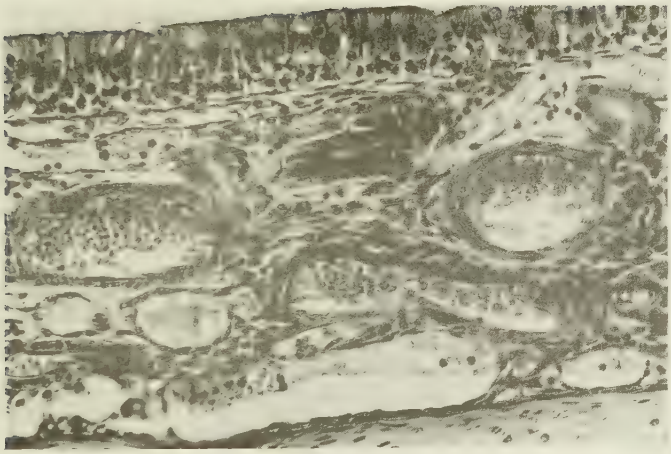

Abb. 14: Deutliche Hyperämie,
HE-Färb., Vergr. 218-fach, vgl. S. 32

Abb. 15: Basalmembran durchgehend, ohne signifikante Verdickungen,
Gomori-Versilb., Vergr. 80-fach, vgl. S. 3

7. Schrifttum

BARGMANN, W. — Histologie und mikroskopische Anatomie des Menschen, Thieme, Stuttgart 1956

BEICKERT, P. — Beobachtungen über Sekret- und Flimmerstrom an den Schleimhäuten der Nase und des Nasenrachenraums, in: Z.Laryng.Rhinol. 31, 175-178 (1952)

BERBERICH, J./ NUSSBAUM, R. — Pathologische Anatomie, in: Jaffé, Anatomie und Pathologie der Spontanerkrankungen der kleinen Laboratoriumstiere, Springer, Berlin 1932

BITRON, M.D./ AHARONSON, E.F. — Delayed mortality of mice following inhalation of acute doses of CH_2O, SO_2, Cl_2 und Br_2, in: American Industr. Hygiene Assoc. Journal (39) 2/78, 129-138

BURCK, H.Chr. — Histologische Technik, Thieme, Stuttgart 1973

BURIAN, K. — Auffallende Reaktionen der Nasenschleimhaut nach verschiedenen Lokalschädigungen, in: Arch.Ohr-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 173, 177-179 (1958)

BURIAN, K. — Die histologischen Veränderungen der Nasenschleimhaut nach Formalinadaptation und gekreuzter Resistenzsteigerung, in: Acta oto-Laryng. 52, 429-437 (196o)

BURIAN, K. — Über die Adaptationsfähigkeit der Nasenschleimhaut gegenüber Lokalschädigungen, in: Wiener klin. Wochenschrift 7o, 679-68o (1958)

BURIAN, K.	Über die Restitutionsfähigkeit des Flimmerepithels der Nase nach totaler Zerstörung des Epithels, in: Z.Laryng. Rhinol. 39, 387-395 (1960)
CHRISTEN, H.R.	Chemie, Diesterweg-Salle, Frankfurt am Main 1971
CHUGH, K.S./ SINGHAL, P.C./ BANERJEE, S.S.	Acute Tubular Necrosis following intravesical Instillation of Formalin, in: Urol.int. 32, 454-459 (1977)
COON, R.A./ JONES, R.A./ JENKINS, L.J./ SIEGEL, J.	Animal Inhalation Studies on Ammonia, Ethylene, Glycol, Formaldehyde, Dimethylamine and Ethanol, in: Toxic.a.applied Pharmacol. 16, 646-655 (1970)
DROBYSHEVA, R.A./ MITIN, Y.V./ ESKIN, A.M.	The effect of formaldehyde on the moucous membrane of the upper respiratory tract in an experiment, in: Zbl. HNO-Heilk. 108, Nr. 1205, 4-7 (1974)
EHRICH	Die Entzündung, Handbuch der allg. Pathologie, Bd. VII, 1, Springer, Berlin 1956
FLICK, K.	Untersuchungen zur Ermittlung der Formaldehyd-Arbeitsplatz-Konzentration bei der Herstellung von Spanplatten, in: Zbl. Arbeitsmed. 25, 257-263 (1975)
FLICK, K.	Zur Bestimmung von Lösemitteldämpfen am Arbeitsplatz, in: Zbl. Arbeitsmed. 23, 134-138 (1973)
GRUND	Toxikologie und Arbeitsmedizin - Über die Methodik der Bestimmung der Konzentration toxischer Substanzen in der Raumluft, in: Schriftenreihe d. ärztl. Fortbildung, VEB Verlag Volk und Gesundheit, Berlin 1968, 139-149

HENSCHLER, D. Zur Problematik der Grenzwerte (MAK, MIK) bei inhalativen Noxen, in: Pneumonologie 15o, 77-82 (1974)

HENSCHLER, D. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe - toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Verlag Chemie 1971

HUSSAREK, M./ NEUHOLD, R. Histochemische Untersuchungsergebnisse an normaler Nasenschleimhaut und bei Rhinitiden, in: Wiener klin. Wochenschrift 7o, 678-679 (1958)

JAHNKE, V. Ultrastruktur der allergischen Nasenschleimhaut des Menschen, in: Z.Laryng.Rhinol. 51, 152-162 (1972)

JELINEK, R./ CERNY, O. Effect of External Irritation on the Pharyngeal Mucosa in Rats, in: Cs.otolaryngologie 17, 83-85 (1978)

KELEMEN, G. The Nasal and Paranasal Cavities of the Rabbit in Experimental Work, in: A.M.A.Archives of Otolaryngology 52, 579-596 (195o)

KELLNER, G. Normalzustand und Entzündung in der Nasenschleimhaut, in: Mschr.Ohr.hk.Wien 1o7, 475-49o (1973)

LEHNHARDT, E./ ROLLIN, H. Berufsbedingte Riechstörungen, in: HNO 17, 1o4-1o6 (1969)

LEITHE, W. Die Analyse der Luft und ihrer Verunreinigungen in der freien Luft und am Arbeitsplatz, Wissenschaftl. Verlagsgesellschaft MBH, Stuttgart 1968

LETTERER, E. Die Entzündung - Allergie, Handbuch der allg. Pathologie, Bd. VII, 1, 573-578, Springer, Berlin 1956

LIESE, W./
JOSHI, R./
CUMMING, G.
Humidification of respired gas by nasal mucosa,
in: Ann.Otol. 82 (1973)

LOGAN, W.S./
PERRY, H.O.
Cast Dermatitis due to Formaldehyde Sensitivity
in: Arch.Derm. 1o6, 717-721 (1972)

LOUCAS, A.M./
DOUGLAS, L.C.
Principles Underlying Ciliary Activity in the Respiratory Tract,
in: Arch.Otolaryng. 2o, 518-541 (1934)

MESSERKLINGER, W.
Die Basalmembran der normalen und hypertrophen Schleimhaut der oberen Luftwege. Ihre Bedeutung und Funktion,
in: Z.Laryng.Rhinol. 29, 54o-546 (195o)

MESSERKLINGER, W.
Über die funktionellen Vorgänge bei der Sekretion und Resorption der Schleimhaut der oberen Luftwege und ihre akuten Störungen,
in: Z.Laryng.Rhinol. 3o, 247-268 (1951)

MESSERKLINGER, W.
Physiologische und pathologische Veränderungen des Nasenepithels,
in: Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 165, 475-48o (1954)

MESSERKLINGER, W.
Zur Ätiologie der Schleimhauthyperplasie der Luftwege,
in: Acta oto-Laryng. 48, 136-143 (1957)

MESSERKLINGER, W.
Die Schleimhaut der oberen Luftwege im Blickfeld neuerer Forschung,
in: Arch.Ohr.-Nas.-u.Kehlk.-Heilk. 173, 1-115 (1958)

MESSERKLINGER, W.
Über die Mastzellen in der Schleimhaut,
in: Z.Laryng.Rhinol. 39, 447 (196o)

MORITZ
Folgezustände allergischer Schleimhauterkrankungen,
in: Z.Hals-Nas.-Ohr.-Heilk. 157, 255-275 (195o)

NAUMANN, H.H. Über Antigene und Nasenschleimhaut (Fluoreszenz-mikroskop. Intravital-Beobachtungen), in: Allergie und Asthma 7, 249-258 (1961)

NAUMANN, H.H. Kurze Pathophysiologie der Nase und ihrer Nebenhöhlen (Ausschluß des Riechorgans), in: HNO-Heilk., Handbuch I, 145 ff., Thieme 1964

OTTO, H./ WAGNER, H. Beitrag zur Frage der Regeneration des Bronchialepithels, in: Path.Anat. 116, 436-46o (1956)

OSTAPKOVICH, V.E./ KUDINOVA, O.V. Evaluation of Clinico-Diagnostic Tests in the Diagnosis of Allergic Diseases, in: Vestn.Otorhinolaringol. 4, 59-61 (1975)

OSTAPKOVICH, V.E./ KUDINOVA, O.V./ PANKOVA, V.B. Criteria of Provocative Endonasal Test with Chemical Allergens in the Dynamics of Rhinocytological Studies, in: Vestn.Otorhinolaringol. 4, 62-65 (1975)

RADER, J. Reizwirkung von Formaldehyd im Präparationssaal, Med.Diss. Würzburg 1975

REICHARDT, F. Formalinallergien unter Berücksichtigung chirurgischer und allgemeiner Berufsexposition, in: Unfallheilkunde 126, 647-653 (1975)

SCHAFFER, J. Mikroskopische Anatomie des Menschen, Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen, Bd. II (1927)

SCHIEFFERDECKER, P. Histologie der Schleimhaut der Nase und ihrer Nebenhöhlen, in: Heymanns Handbuch, Bd. III, 1, 87-145 (19oo)

SCHUMACHER, S. Grundriß der Histologie des Menschen, spez.: Die Regio respiratoria nasi, in: Handbuch Wien, 1o4-1o6, Springer, 1934

SCHUPPLI, R. Zur Frage der Formalin-Allergie, in: Dermatologica 134, 257-261 (1967)

SGIBNEV, A.K. The Action of Low Formaldehyde Fumes Concentrations on the Human Organism, in: Gig.prof.Zabol 7, 2o-25 (1968)

SHELLOW, H./ ALTMAN, A.T. Dermatitis from Formaldehyde Resin Textiles, in: Arch.Dermatol. 94, 799-8o1 (1966)

STERNBERG, H. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schleimhaut der oberen Luftwege, spez.: Zur Resorptionsfähigkeit der Schleimhaut der oberen Luftwege, in: Z.Hals-Nas.-Ohr.-Heilk. 8, 275-284 (1924)

STERNBERG, H. Beiträge zur Physiologie und Pathologie der Schleimhaut der oberen Luftwege, spez.: Über die Volumenschwankungen infolge mechanischer, nervöser und pharmakologischer Einflüsse, in: Z.Hals-Nas.-Ohr.-Heilk. 12, 34o-364 (1925)

STOFFT, E./ NITSCHE, J./ MAYET, A. Formaldehydgehalt in der Luft der Präpariersäle, in: Zbl. Bakteriologie I Orig. B 155, 131-141 (1971)

STURDE, H.C./ REICHENBERGER, M. Zur Frage der Häufigkeit von Sensibilisierungen gegen Formaldehyd, in: Berufsdermatosen 13, 335-35o (1965)

UBHARA, M. Follicular Contact Dermatitis due to Formaldehyde, in: Dermatologica 156, 48-54 (1978)

WALKER, J.F. Formaldehyde,
Reinhild Publishing Comp. 1964,
ACS Monograph Nr. 159

WEILER, K.J. Berufliche Hautschäden durch Formaldehydaethylamin (Trimene base),
in: Berufsdermatosen 18, 239-244 (197o)

ZAEVA, G.N./
ULANOVA, I.P. Materials for the Revision of Maximal Permissible Concentration of Formaldehyde in the Inside Atmosphere of Industrial Premises,
in: Gig.prof.Zabol 7, 16-2o (1968)

Mein herzlicher Dank gilt an dieser Stelle Herrn Professor Dr. med. W. Kley für die Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates.

Besonders danke ich auch Herrn Professor Dr. med. W. Roß für seine Anleitung bei der histologischen Auswertung der Ergebnisse.

Zu herzlichem Dank verpflichtet bin ich ferner Herrn Privatdozent Dr. med. Dr. med. dent. W. Richter für seine zahlreichen Ratschläge bei der Betreuung der Arbeit und für die Übernahme des Korreferates.

Zu danken habe ich auch Herrn Dr. rer. nat. W. Jung für die Entwicklung der Inhalationskammer und für die technische Überwachung der Expositionsdurchführung.

Herzlich danken möchte ich nicht zuletzt Fräulein G. Hölldobler für ihre vielfältige Hilfestellung bei der Durchführung und Auswertung der Versuche.

Lebenslauf

Am 19. September 1951 wurde ich als zweites Kind des kaufmännischen Angestellten Emil Wilhelm Traub und seiner Ehefrau Josefine Traub, geb. Raven, in Mellrichstadt geboren.
Von September 1957 bis Juli 1961 besuchte ich die Volksschule in Stockheim bei Mellrichstadt. Im September 1961 trat ich ins neusprachliche Gymnasium in Bad Neustadt a.d. Saale über, an dem ich im Juli 197o die Reifeprüfung bestand.
Im Oktober 197o begann ich an der Universität Würzburg mit dem Studium der Anglistik und der Geschichte. Nach zwei Semestern nahm ich als drittes Fach Biologie hinzu. Im Sommersemester 1972 wechselte ich das Studienfach und studierte - ebenfalls an der Universität Würzburg - Medizin. Dort bestand ich im Frühjahr 1973 das Vorphysikum, im Herbst 1974 das Physikum, im Frühjahr 1976 den ersten Abschnitt und im Herbst 1977 den zweiten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Während des Praktischen Jahres war ich vier Monate an der Hautklinik in Würzburg, vier Monate an der medizinischen Abteilung und vier Monate an der chirurgischen Abteilung des Städtischen Krankenhauses in Schweinfurt. Im Oktober 1978 bestand ich in Würzburg den dritten Abschnitt der Ärztlichen Prüfung.
Seit Juli 1979 bin ich Assistenzärztin in der Anaesthesie der Chirurgischen Privatklinik Dr. Rinecker in München.
Ich bin verheiratet mit Herrn Notarassessor Dr. Hans-Dieter Kutter.

Gisela Kutter